

Einfluß verschiedener Pharmaka auf die Atmung gesunder Rattenhaut

Yadollah Moazami Goudarzi

1964

Aus der Universitäts-Hautklinik Frankfurt am Main
Direktor: Prof. Dr. med. Herrmann

EINFLUSS VERSCHIEDENER PHARMAKA AUF DIE ATMUNG
GESUNDER RATTENHAUT

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Medizin

der hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Sadollah Moazami Gondarzi
aus
Broudjerd / Iran

Frankfurt/Main

1963

Dekan : Prof. Dr. J. Frey
Referent : Prof. Dr. G. Leonhardi
Korreferent : Prof. Dr. A. Wacker
Mündliche Prüfung : 20. Mai 1964



I. Einleitung

1. Die oxydativen Stoffwechselvorgänge im Gewebe
2. Die Atmung der Haut
(Ergebnisse aus der Literatur)

II. Der Einfluß verschiedener Pharmaka
auf die Hautatmung
(Eigene Untersuchungen)

1. Lokalanaesthetika
2. Vitamine und Antivitamine
3. Dermatika

III. Experimenteller Teil

1. Gewinnung der Hautschnitte
2. Messung des Sauerstoffverbrauchs

IV. Zusammenfassung

V. Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

i. Einleitung

1.) Die oxydativen Stoffwechselvorgänge im Gewebe.

Das Leben einer Zelle ist an die ständige Zufuhr von Energie gebunden, die zur Synthese neuer Zellbausteine aus den Nährstoffen dient. Diese Energie wird bei der Oxydation der Nährstoffe zu den Endprodukten Kohlendioxyd und Wasser gewonnen. Der Abbau erfolgt über zahlreiche hintereinandergeschaltete Reaktionen, die jede durch ein spezifisches Enzym katalysiert wird. Bei diesem stufenweisen Abbau der Nährstoffe und deren Oxydation werden drei große Abschnitte unterschieden: Glykolyse, Citronensäurecyclus und Atmungskette.

Unter Glykolyse versteht man den Abbau der Kohlenhydrate unter aeroben Bedingungen zu Brenztraubensäure und unter anaeroben Bedingungen zu Milchsäure. Für diesen Abbau wird kein Sauerstoff benötigt (Abb. 1).

Die bei der Glykolyse unter aeroben Bedingungen gebildete Brenztraubensäure wird im Citronensäurecyclus (Abb. 2) vollständig oxydiert. Dieser nimmt im Stoffwechsel eine zentrale Stellung ein. Hier münden nicht nur die Endprodukte des Abbaus der Kohlenhydrate sondern auch der Fette und Eiweiße. Diese werden über die aktivierte Essigsäure und die Tri- und Dicarbonsäuren vollständig oxydiert. Die Oxydation erfolgt auch hier ohne Sauerstoff durch Dehydrierung der Substrate, d.h. es wird Wasserstoff abgespalten.

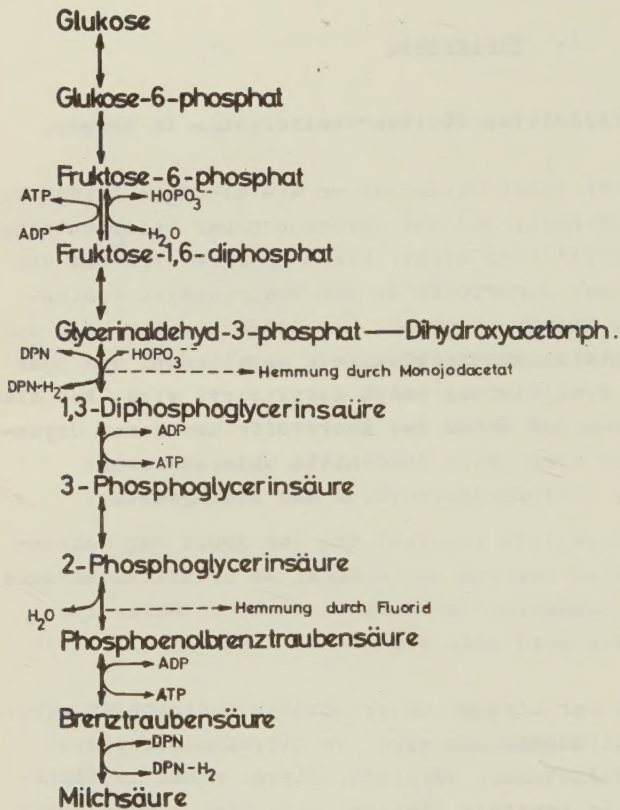


Abb. 1

Schema der Glykolyse

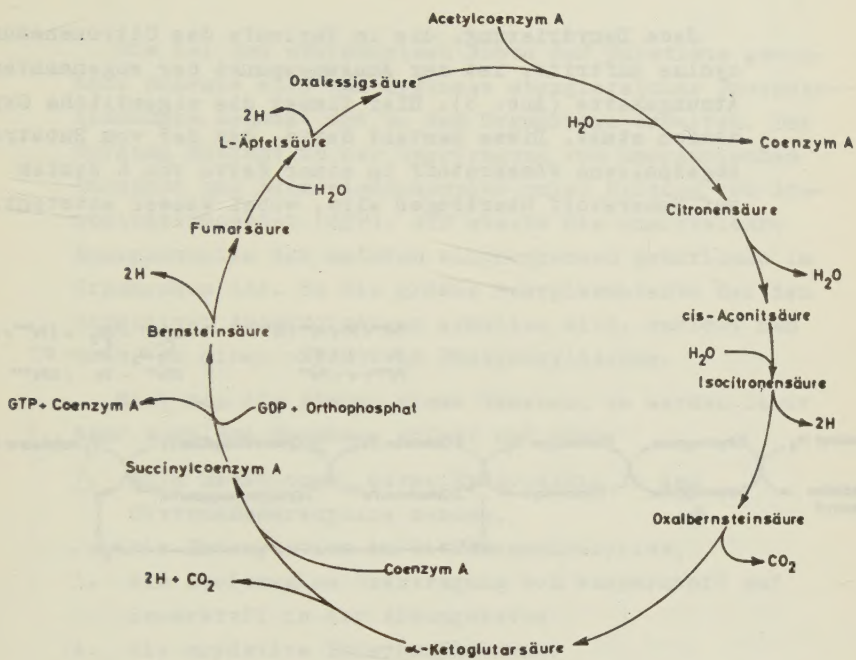


Abb. 2
Schema des Citronensäurecyclus

Jede Dehydrierung, die im Verlaufe des Citronensäure-cyclus auftritt, ist der Ausgangspunkt der sogenannten Atmungskette (Abb. 3). Hier findet die eigentliche Oxydation statt. Diese besteht darin, daß der vom Substrat abgespaltene Wasserstoff in einer Kette von 6 Stufen auf Sauerstoff übertragen wird, wobei Wasser entsteht.

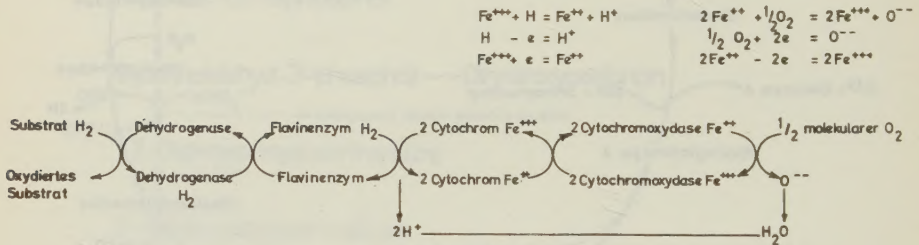


Abb. 3
Schema der Atmungskette

Die bei dem stufenweisen Abbau der Substrate gewonnene Energie wird zur Synthese energiereicher Phosphatbindungen benutzt und so dem Organismus erhalten. Der Vorgang besteht in der Übertragung von anorganischem Phosphat auf Adenosindiphosphat unter Bildung von Adenosintriphosphat (ATP). ATP stellt die unmittelbare Energiequelle der meisten biochemischen Reaktionen im Organismus dar. Da die größte Energieausbeute bei den oxydativen Abbauvorgängen erhalten wird, spricht man auch von einer oxydativen Phosphorylierung.

Mißt man die Atmung eines Gewebes, so werden damit sehr komplexe Vorgänge erfaßt und zwar:

1. alle Reaktionen, deren Endprodukte in den Citronensäurecyclus münden,
2. die Endoxydation im Citronensäurecyclus,
3. die stufenweise Übertragung von Wasserstoff auf Sauerstoff in der Atmungskette
4. die oxydative Phosphorylierung.

Die Größe des Sauerstoffverbrauches eines Gewebes wird nach WARBURG durch den Quotienten $\frac{\text{mm Sauerstoff}}{\text{mg Trockengewicht/Stunde}}$ ausgedrückt und als Q_{O_2} -Wert bezeichnet.

2.) Die Atmung der Haut (Ergebnisse aus der Literatur).

Wie jedes andere Organ, so ist auch die Haut zu aktiven Stoffwechselleistungen befähigt. Diese Prozesse spielen sich vorwiegend in der zellreichen Epidermis und deren Anhangsgebilden, den Drüsenzellen und Haarfollikeln, ab. Die Cutis zeigt wie alle Bindegewebe einen sehr geringen Stoffwechsel.

Die Atmung von Menschenhaut wurde 1923 zuerst von GANS (1) gemessen. In der Zwischenzeit haben sich zahlreiche Autoren mit den Oxydationsvorgängen in Tier- und Menschenhaut befaßt. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die in der Literatur vorhandenen Angaben.

Aus diesen Daten geht eindeutig hervor, daß die oberen Schichten der Haut wesentlich höhere Q_{O_2} -Werte aufweisen als die unteren Schichten oder die Gesamthaut. Dies ist, wie schon erwähnt, durch die relativ hohe Stoffwechselaktivität der Epidermis im Gegensatz zur Cutis zu erklären. Im allgemeinen wurde von den Autoren in den oberen Schichten gesunder Menschenhaut ein Q_{O_2} -Wert von 1,5 - 2,0 gemessen. Wie LEIBSOHN (26) zeigen² konnte, repräsentiert dieser Wert aber nicht die reine, aktive Epidermis. Er untersuchte oberflächliche Schnitte, für die er einen Q_{O_2} -Wert von 2,0 gemessen hatte, histologisch und fand², daß sie etwa nur zu 50 % aus lebender Epidermis bestanden. Die restlichen 50 % stellten Hornschicht und Bindegewebe dar. Der Q_{O_2} -Wert für reine Cutis beträgt nach seiner Messung 0,49. ²Von der Annahme ausgehend, daß die Hornschicht keinen Sauerstoff verbraucht und unter Berücksichtigung des Cutisanteiles und dessen Beitrag an der Atmung

Die Atmung gesunder Menschen- und Tierhaut.

AUTOR	JAH	ART DER HAUT	Q _{O₂} -WERT	BEMERKUNGEN
GANS, O. (1)	1925	normale Menschenhaut	0,20-0,22	keine Angabe ob Gesamthaut oder obere Schicht
		Haut junger Meerschweinchen	1,13-1,21	
LOEBEL, R.O. (2)	1925	Epidermis neugeborener Mäuse	5,83-6,88	
		Haut neugeborener Mäuse	5,62	
		Haut neugeborener Ratten	3,54	keine Angabe ob Gesamthaut oder Epithel
WOHLGEMUT, J. und KLOPSTOCK, E.	1926	Operationshaut obere Schicht	2,1	
		Leichenhaut obere Schicht	2,0	
		Operationshaut tiefere Schicht	0,75	
		Leichenhaut tiefere Schicht	0,40	
		Meerschweinchenhaut obere Schicht	3,00	
CRABTREE, H.G. (4)	1928	Kaninchenhaut	1,00	keine Angabe welche Schicht
		Hühnerhaut	1,00	
		Taubenhaut	0,9	
ADAMS, PH.D. (5)	1936	Rattenhaut (Gesamthaut)	1,2	Wert bezogen auf fett-freies Trockengewicht
ADAMS, PH.D. (6)	1937	Haut 10 Tage alter Ratten	4,90	Werte bezogen auf fett-freies Trockengewicht
		" 36 Tage alter Ratten	3,60	
		" 79 Tage alter Ratten	1,75	
		" 105 Tage alter Ratten	1,49	
		" 180 Tage alter Ratten	1,23	
		" 210 Tage alter Ratten	0,50	

AUTOR	JAHK	ART DER HAUT	Q_{O_2} -WERT	BEMERKUNGEN
BUHMANN, A. (11)	1936	Menschenhaut (vorwiegend Epidermis)	1,5	Schnittdicke 0,05-0,15mm
PRESNELL, A.K. (8)	1937	Rattenhaut (Gesamthaut)	1,45	
COOK, E.S., KREKE, C.W. und NUTINI, L.G. (9)	1938	Rattenhaut (Gesamthaut) männlich Rattenhaut (Gesamthaut) weiblich	1,0 - 1,15	
BERENBLUM, J., CHAIN, E. und HEATLEY, N.G. (10)	1940	Epidermis vom Kaninchen	0,45-0,65 0,9	Wert bezogen auf Nucleinsäurephosphor; Messung in Mikrorespirometer
AMERSBACH, J.C., NUTINI, L.G. und COOK, E.S. (11)	1941	Menschenhaut (alle Schichten) Rattenhaut (alle Schichten)	1,48 10,57-0,94	
PUCCELLI, V.A. (12)	1942	Menschenhaut (alle Schichten)	1,5 - 3,18	Mittelwert 2,19
HÜLLSPRUNG, H. und OHMEYER, P. (13)	1944	Menschliche Epidermis	1,29	Schnittdicke 0,12-0,18mm Messung erfolgte in Luft
KIDD, J.G., WINZLER, R.J. und BURK, D. (14)	1944	Kaninchenhaut	1,0	Keine Angabe welche Schicht.
THOMPSON, R.H.S. (15)	1946	Rattenhaut alle Schichten	0,42	Wert wurde auf Trockengewicht umgerechnet angenommener Wassergehalt 65 %. Angabe im Original cm O_2 /h $\times$ g Feuchtgewicht

Fortsetzung Tabelle 1

AUTOR	JAHR	ART DER HAUT	Q _{O₂} -WERT	BEMERKUNGEN
BARRON, E.S.G., MEYER, J. MILLER Z.B. (16)	1948	Gesamthaut von Ratten 1 Tag alt Gesamthaut von Ratten 7 Tage alt Gesamthaut von Ratten über 7 Tage alt Menschenhaut foetal Menschenhaut Erwachsener	4,53-5,45 3,6 0,8 1,81 1,59	
PAUL, H.E., PAUL, M.F. und TAYLOR, J.D. (17)	1948	Rattenhaut alle Schichten männlich Rattenhaut alle Schichten weiblich Rattenhaut alle Schichten 3 Tage alt Menschliche Epidermis Epidermis von Leichenhaut	0,54 0,45 0,81 1,0 0,95	Wert bezogen auf Feuchtgewicht.
GANS, O. und von GLASENAPP, I. (18)	1951	Menschenhaut (vorwiegend Epidermis)	1,5	
V.GLASENAPP, I. und LEONHARDI, G. (19)	1953	Meerschweinchenhaut vorwiegend Epidermis.	1,05	Wert bezogen auf Frischgewicht, Schnitttdicke 0,2 mm
CRUICKSHANK, C.N.D. (20)	1954	Rattenhaut (vorwiegend Epi- dermis)	0,58	Wert bezogen auf Trockengewicht des Homogenats. Luft als Gasphase.
GRIESEMER, R.D. und GOULD, E. (21)	1954			

Fortsetzung Tabelle 1

AUTOR	JAH	ART DER HAUT	Q _{O₂} -WERT	BEMERKUNGEN
STÜTTGEN, G. (22)	1955	Menschenhaut: Epidermis Thiersch- schnitt Cutis Schleimdrüse der Lippe	1,6 - 1,8 0,8 - 1,0 0,6 - 0,8 1,0	
CRICKSHANK, C.N.D. und TROTTER, M.D. (23)	1956	Meerschweinchenhaut (Ohrepi- thel)	1,33	
GERSHBEIN, L.L., KROTOZYNSKI, B.K., BRUNNER, M.J. und DOMAS, A. (24)	1956	Meerschweinchenhaut (alle Schichten)	0,36	
FUEHMAN, F.A. (25)	1957	Rattenhaut vom Fußrücken	0,64-0,82	Keine nähere Angabe, ob Gesamthaut oder Epithel.
LEIBSOHN, E., APPEL, B., 1958 ULBRICK, W.C. und TYE, M.J. (26)		Menschenhaut: Schnitte 0,1-0,3 mm ca 50 % Epidermis reine Epidermis ohne Horn- schicht und Cutis	2,03 4,97	Werte wurden um Cutis- und Hornschichtanteil korrigiert.
		Epidermis mit Hornschicht reine Cutis	4,53 0,49	

+
Tabelle entnommen bei "G. Leonhardi und G.K. Steigleder
Biochemi und Histochemi der Enzyme der Haut (61)" und er-
gänzt nach der Literatur.

errechnete er für reine, aktive Epidermis einen durchschnittlichen Wert von 4,97. URBACH und PEIRCE (27) konnten mit Hilfe einer polarographischen Methode zeigen, daß die Atmung in den Talgdrüsen am größten ist, es folgt die Atmung der Epidermis; in der Cutis ist der Sauerstoffverbrauch am geringsten. In eigenen Untersuchungen an Rattenhaut wurde für die oberflächliche Schicht ein Q_{O_2} -Wert von 2,55, für die Cutis von 1,4 und die Gesamthaut von 1,0 gefunden (Abb. 4). Der Wert für die Cutis liegt bei dieser Bestimmung noch recht hoch. Der Grund hierfür dürfte darin zu suchen sein, daß bei der Präparation noch Talgdrüsen und Haarfollikel in diesem Teil der Cutis miterfaßt wurden. In foetaler Haut ist der Sauerstoffverbrauch wesentlich gesteigert (6,16). Außerdem variiert der Sauerstoffverbrauch der Haut in den verschiedenen Körperregionen. BARRON et al. (16) fanden in der Abdominalhaut einen Q_{O_2} -Wert von 1,1, in der Scapulargegend von 0,88 und in der Sacralgegend von 0,71. Diese Befunde stimmen überein mit denen von PETRUNJ (28), der in vivo auf der Haut den O_2 -Verbrauch bestimmte und fand, daß die Atmung in der Abdominalhaut am größten ist. Auf dem Rücken ist die Atmung geringer und es erfolgt eine allmähliche Abnahme über Brust, Kreuzbein- und nach den Oberschenkeln bzw. Oberarmen und den Fußsohlen bzw. den Handflächen hin. Eine Erklärung hierfür kann nicht gegeben werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß die unterschiedliche Anzahl von Schweißdrüsen nicht dafür verantwortlich ist. Dagegen scheint die Aktivität der Drüsen von Bedeutung zu sein.

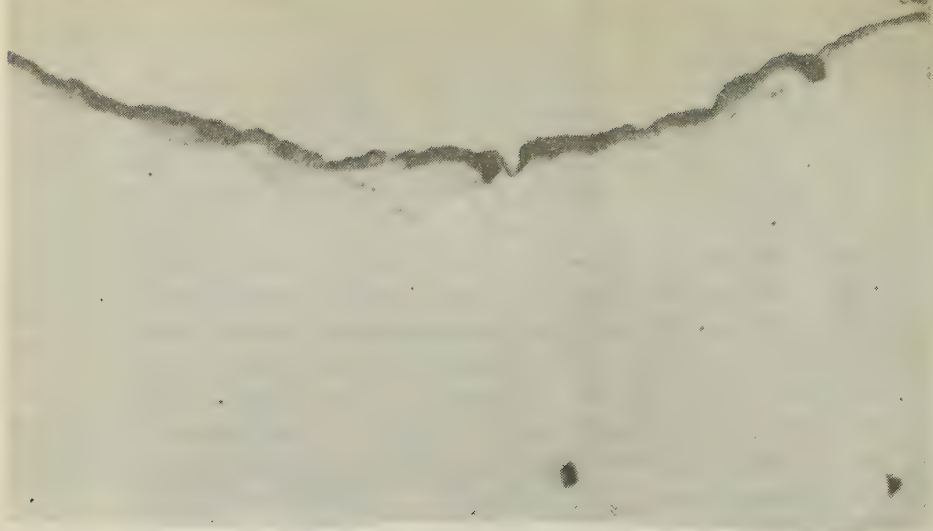


Abb. 4 a
Oberflächlicher Schnitt von Rattenhaut (vorwiegend Epidermis)

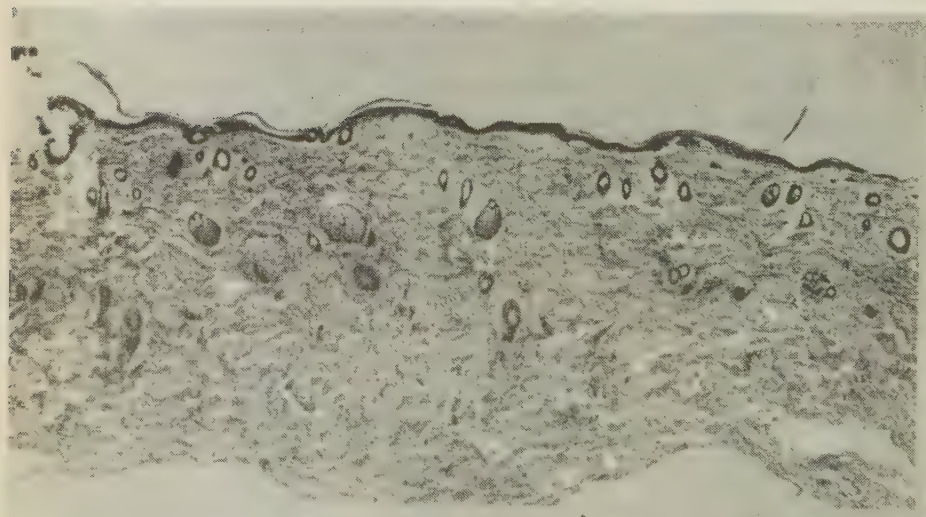


Abb. 4 b
Schnitt der Gesamthaut

Im Vergleich zu anderen Organen ist die Hautatmung niedrig. Rattenleber besitzt einen Q_{O_2} -Wert von etwa 10 und Rattennieren von etwa 20 (29).² Der Größe des Organes entsprechend verbraucht die gesamte Haut jedoch viel Sauerstoff. STÜTTGEN (22) errechnete für die Epidermis einen Sauerstoffverbrauch von 220 ml pro Stunde. LEIBSOHN (26) dagegen fand aus seinen Messungen für die Gesamthaut sogar einen Sauerstoffverbrauch von 960 ml pro Stunde, das sind etwa 7 % des Gesamtsauerstoffverbrauches des menschlichen Organismus. Davon entfallen 4 % auf die Epidermis und 3 % auf die Cutis.

Unter pathologischen Bedingungen ist die Atmung der Haut teils erhöht, teils vermindert. Eine erhöhte Atmung wird vor allem bei frischem Granulationsgewebe beobachtet, mit fortschreitender Heilung sinkt die Atmung wieder ab (17). In der Psoriasis papulosa wird die größte Atmungssteigerung gemessen; sie beträgt 80 - 300 % gegenüber der normalen Haut. Die Atmung ist ebenfalls erhöht bei Neurodermitis, Cancroid, Ekzem, Lupus und Epitheliom, jedoch nicht in dem Maße wie bei Psoriasis. Vitiligo, Lichen ruber, Retotheliumtumoren und Carcinome weisen eine verminderte Atmung auf. Einen Überblick über die Änderung der Q_{O_2} -Werte unter pathologischen Bedingungen gibt Tabelle².

Tabelle 2

Änderung der Hautatmung unter pathologischen
Bedingungen.

ERKRANKUNG	ÄNDERUNG DES Q_{O_2} -WERTES in %
Frisches Granulationsgewebe (17)	
3. Tag	+ 330
6. Tag	+ 375
9. Tag	+ 190
12. Tag	+ 232
18. Tag	+ 194
Frische Psoriasis (1)	+ 322
Alte Psoriasis (1)	+ 160
Psoriasis-papel (18)	+ 160
Psoriasis (7)	+ 120
Psoriasis (22)	+ 80
Neurodermitis (7)	+ 120
Neurodermitis (eigene Werte)	+ 40
Cancroid (1)	+ 94
Ekzem (22)	+ 70
trockener Lupus (1)	+ 55
verrucoser Lupus (1)	+ 19
Epitheliom (22)	+ 30
Vitiligo (13)	- 48
Lichen ruber (22)	- 40
Retothelium (22)	- 26
Carcinom (22)	- 55

Wie in Abschnitt I, 1 erwähnt, werden bei der Messung der Atmung zahlreiche komplexe Reaktionen erfasst. Der Beweis, daß die Oxydationsvorgänge in der Haut die gleichen Stufen durchlaufen wie in anderen Geweben konnte auf drei verschiedenen Wegen erbracht werden: 1. durch Messung des Einflusses von zugesetzten Substraten auf die Atmung, 2. durch die Wirkung spezifischer Hemmstoffe und 3. durch den Nachweis der für die einzelnen Schritte notwendigen Enzyme. Um die Existenz des Citronensäurecyclus nachzuweisen, wird die Atmung eines Gewebes in Gegenwart seiner Substrate gemessen. Sind die Enzyme des Citronensäurecyclus wirksam, so resultiert daraus eine Atmungssteigerung. In der Haut wurde nach Zusatz von Bernsteinsäure, Oxalessigsäure, Fumarsäure und Äpfelsäure eine deutliche Atmungssteigerung beobachtet (16, 19, 21, 30). Mit -Ketoglutar-säure als Substrat wurde nur gelegentlich eine schwache Erhöhung des Sauerstoffverbrauches gefunden (16, 30). Mit Citronensäure dagegen wurde keine Atmungssteigerung gemessen (16, 21).

Ein spezifischer Inhibitor des Citronensäurecyclus stellt die Malonsäure dar, welche die Bildung der Fumarsäure verhindert, indem sie die Bernsteinsäure kompetitiv vom Enzym verdrängt. In Versuchen an Hautschnitten fanden v. GLASENAPP und LEONHARDI (19), daß die Hautatmung in Gegenwart von Malonsäure auf 12 % der Kontrollatmung absank. Obwohl die Atmungssteigerung durch Bernsteinsäure, Fumarsäure, Oxalessigsäure und Äpfelsäure sowie die Hemmung der Atmung durch Malonat für den Ablauf des Citronensäurecyclus sprechen, wurde dessen Ablauf doch angezweifelt. Einmal schien von der Haut im Gegensatz zu anderen Geweben die Citronensäure nicht ausgenutzt zu werden, und zum anderen konnte in

früheren Versuchen (16) keine Isocitronensäuredehydrogenase in der Haut nachgewiesen werden. Es wurde daher angenommen, daß die Endoxydation der Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße nach einem anderen von SZENT-GYÖRGYI (31) vorgeschlagenen Weg vor sich gehe (Abb. 5).

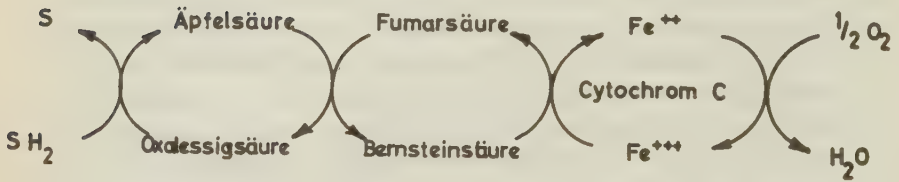


Abb. 5

Schemata des oxydativen Endabbaus nach Szent-Györgyi

Hierbei werden die Substrate durch spezifische Dehydrogenasen oxydiert, der aufgenommene Wasserstoff wird über die C_4 -Dicarbonsäuren weiter gegeben und schließlich von der Bernsteinsaureoxydase oxydiert. Die an diesem Reaktionsweg beteiligten Enzyme: Äpfelsauredehydrogenase, Fumarase und Bernsteinsaureoxydase waren schon früher in der Haut nachgewiesen worden (33, 34, 35, 36). 1958 gelang jedoch CRUICHSANK et al. (32) der Nachweis der Isocitronensauredehydrogenase in der Haut. Das Vorkommen dieses Enzyms läßt aber keinen Zweifel an der Tatsache mehr, daß auch in der Haut der Citronensäurecyclus durchlaufen wird. Darüberhinaus konnte in neueren Untersuchungen in unserem Laboratorium gezeigt werden, daß Citronensäure ebenfalls eine eindeutige Atmungssteigerung bewirkt. Voraussetzung hierfür ist, daß die Konzentration der Citronensäure nicht zu hoch gewählt wird. In höheren Konzentrationen ist dieser Effekt nicht zu beobachten, hierauf beruhen wahrscheinlich auch die früheren negativen Ergebnisse.

Auch die eigentliche biologische Oxydation, die sogenannte Atmungskette, in der die Oxydation des abgespaltenen Wasserstoffs zu Wasser durch molekularen Sauerstoff stattfindet, wird in der Haut durchlaufen. Durch Blausäure und Kohlenmonoxyd, die das Eisen der Cytochromoxydase blockieren, wird das Enzym gehemmt und die Atmung kommt zum Erliegen. Das Enzym wird ebenfalls durch Urethane gehemmt. Zusatz von Urethanen zu Mäuseepidermis (2) bewirkte eine weitgehende Atmungs-
nemmung. V. GLASENAPP und LEONHARDI (19) fanden an Menschenhaut mittels Cyanid eine erhebliche Verminderung der Atmung. CARRUTHERS (33) konnte überdies in Mäuseepidermis Cytochromoxydase und Cytochrom C nach-

weisen. GRIESEMER und GOULD (35) bestimmten die Cytochromoxydase in Homogenaten von Rattenepidermis mit Hilfe der Warburgtechnik.

Die während der schrittweisen Oxydation des Wasserstoffs zu Wasser in der Atmungskette freiwerdende Energie wird zur Synthese organischer Phosphatbindungen benutzt und man bezeichnet diese Reaktion als Atmungskettenphosphorylierung im Gegensatz zu den Substratphosphorylierungen bei der Glykolyse und im Citronensaurecyclus. Unter dem Einfluß von 2,4-Dinitrophenol und Azid werden Oxydation und Phosphorylierung entkoppelt. Die Synthese organischer Phosphatbindungen wird gehemmt und als kompensatorische Reaktion für die ungenügende Energieausbeute tritt eine verstärkte Atmung auf. Diese Wirkung von 2,4-Dinitrophenol wurde auch an Hautschnitten beobachtet (19). Der Sauerstoffverbrauch stieg dabei auf über 200 % der Kontrollatmung an. Die energieliefernden Prozesse sind also auch in der Haut wirksam.

Neben den Oxydationsvorgängen wurde auch der Kohlenhydratstoffwechsel der Haut eingehend untersucht. Der Abbau der Kohlenhydrate führt unter aeroben Bedingungen zu Brenztraubensäure, die im Citronensaurecyclus weiter oxydiert wird, unter anaeroben Bedingungen entsteht Milchsäure. Von zahlreichen Autoren wurde die anaerobe Glykolyse der Haut gemessen (2, 3, 4, 7, 14, 16, 18, 22, 38). Durch spezifische Inhibitoren wie Jodessigsäure und Fluorid wird die anaerobe Glykolyse der Haut weitgehend gehemmt, während der Sauerstoffverbrauch der Haut durch Jodessigsäure nur geringfügig beeinflußt wird (2, 16, 19). Daraus wurde geschlossen, daß die Glucose nicht das bevorzugte Substrat für die Haut-

atmung darstellt, zumal auch die Atmung durch Glucose-zusatz nicht gesteigert wird. Es wäre allerdings möglich, daß in der Haut noch andere Abbauege für die Glucose existieren.

Von verschiedenen Autoren wurde auch die aerobe Glykolyse, d.h. die Milchsäurebildung in Gegenwart von Sauerstoff mit Hilfe der Warburg-Technik bestimmt (3, 4, 14, 16). Es wurden aber nur niedrige Werte gefunden. Im Gegensatz dazu fanden WOHLGEMUT und IKEBATA (39) sowie PILLSBURY (40) auch unter aeroben Bedingungen eine starke Milchsäurebildung in der Haut. Außerdem konnten in der Haut fast alle an der Glykolyse beteiligten Enzyme nachgewiesen werden (36, 41, 42, 43, 44, 45). Durch diese Ergebnisse ist eindeutig gesichert, daß der Kohlenhydratabbau in der Haut via Glykolyse vor sich geht. Widersprechend waren die Ergebnisse nur in der Frage, ob die Haut auch unter aeroben Bedingungen Milchsäure bildet. Außerdem war nicht bekannt, ob die Glykolyse der einzige Abbaueweg für die Glucose darstellt. Diese Fragen wurden eindeutig durch die Untersuchungen von KIMMELSTIEL-FREINKEL (46) beantwortet. Die Autorin inkubierte Hautschnitte in vitro in Sauerstoffatmosphäre mit radioaktiv markierter Glucose und fand am Ende des Versuches 70 % der umgesetzten Glucose als Milchsäure wieder. Weniger als 5 % der assimilierten Glucose erschienen als Kohlensäure, in Fettsäuren und Sterinen der Haut. In weiteren Versuchen mit in C-1- und C-6-Stellung markierter Glucose konnte außerdem gezeigt werden, daß der Hexosemonophosphatcyclus in der Haut durchlaufen wird (Abb. 6).

Es wurde die Bildung von radioaktivem Kohlendioxyd aus C-1 und C-6 markierter Glucose gemessen und die gefundenen Werte miteinander verglichen. Das aus C-6 markierter Glucose gebildete Kohlendioxyd entsteht im Krebscyclus, während das aus C-1 gebildete Kohlendioxyd sowohl aus dem Krebscyclus als auch dem Hexosemonophosphatweg stammt. Das Verhältnis gebildetes Kohlendioxyd aus C-1 Glucose zu Kohlendioxyd aus C-6 Glucose ist in der Haut größer als 1, d.h. der Horecker-cyclus wird durchlaufen. Quantitative Messungen ergaben, das 36 % des gebildeten Kohlendioxyds aus dem Citronensaurecyclus stammen, 64 % dagegen aus dem Hexosemonophosphatweg. Von anderen Autoren konnten überdies zwei Enzyme dieses Abbauweges, die Glucose-6-phosphatdenhydrogenase und die Phosphoribosemerase nachgewiesen werden (43, 44).

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, das die Energie für Synthesen in der Haut vorwiegend via Glycolyse gewonnen wird. Bei dem Abbau eines Mols Glucose zu Milchsäure werden zwei Moleküle ATP gewonnen, im Krebscyclus dagegen 30 Mole ATP pro Mol oxydierter Glucose. Der Abbau von 100 Molen Glucose in der Haut liefert, da 70 % zu Milchsäure umgewandelt werden, 140 Mole ATP aus der Glycolyse und etwa 60 Mole ATP aus dem Citronensaurecyclus, da hier maximal nur 2 % der Glucose umgesetzt werden.

II. Der Einfluß verschiedener Pharmaka auf die Hautatmung (Eigene Untersuchungen).

1. Lokalanaesthetika.

In eigenen Versuchen wurde der Einfluß verschiedener Lokalanaesthetika auf die Atmung der Haut untersucht. Dies war deshalb von Interesse, da eine Hautentnahme beim Patienten eine Anaesthesie notwendig macht, die aber nicht den Stoffwechsel des Gewebes verändern soll.

Die Versuche wurden in vitro an gesunder Rattenhaut durchgeführt. Die zu untersuchende Substanz wurde dem Inkubationsmedium der Schnitte in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt und die Atmung gemessen und verglichen mit den Werten ohne Zusatz.

Die Untersuchung von Hautstücken, bei denen vorher in vivo eine Lokalanaesthesie gesetzt worden war, stieß bei der Ratte auf Schwierigkeiten bei der Schnitttechnik. Infolge der Infiltration der Haut konnten keine einheitlichen Hautschnitte erzielt werden.

Von den zahlreichen zur Verfügung stehenden Lokalanaesthetika wurden die Vertreter der Novocainreihe, d.h. Novocain, Oxyprocain und Pantocain untersucht. Diese Verbindungen leiten sich alle von einem gemeinsamen Grundkörper, der mit Äthanolamin veresterten p-Aminobenzoesäure, ab. Die einzelnen Verbindungen unterscheiden sich nur durch verschiedene Substituenten an diesem Grundgerüst. Diese Verbindungen sind lokal gut verträglich und rufen keine Reizerscheinungen hervor. Neben der anaesthetischen Wirkung beobachtet man

eine erhöhte Kapillarresistenz und eine antiphlogistische Wirkung. Im Organismus werden diese Verbindungen hydrolytisch in p-Aminobenzoesäure und das entsprechende Aminoäthanolderivat gespalten und ausgeschieden.

Unsere Untersuchungen ergaben, daß alle drei Verbindungen die Atmung von Rattenhaut hemmten und zwar in der Reihenfolge steigender Wirksamkeit:

Novocain, Oxyprocain, Pantocain. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3

Einfluß von Novocain, Oxyprocain und Pantocain
auf die Atmung von Rattenhaut.

Verbindung	Konzentration	Hemmung in %
Novocain	$3,2 \times 10^{-3} \text{ m}$	15
	$6,4 \times 10^{-3} \text{ m}$	31
	$9,6 \times 10^{-3} \text{ m}$	42
Oxyprocain	$2,2 \times 10^{-3} \text{ m}$	22
	$2,9 \times 10^{-3} \text{ m}$	27
	$5,8 \times 10^{-3} \text{ m}$	36
	$8,7 \times 10^{-3} \text{ m}$	48
Pantocain	$1,3 \times 10^{-3} \text{ m}$	25
	$1,9 \times 10^{-3} \text{ m}$	65
	$2,6 \times 10^{-3} \text{ m}$	55
	$4,0 \times 10^{-3} \text{ m}$	75
	$5,2 \times 10^{-3} \text{ m}$	100

Um einen besseren Einblick zu erhalten, welche Gruppen des Moleküls für die Atmungshemmung verantwortlich sind, wurde auch der Grundkörper, die p-Aminobenzoessäure, untersucht. Diese hemmt in einer Konzentration von $10^{-2}m$ die Atmung der Haut um etwa 20 %. Sie ist also wesentlich weniger wirksam als die untersuchten Anaesthetika. Die Veresterung mit einem substituierten Äthanolamin verursacht demnach eine höhere Hemmung. Wird außerdem, wie im Pantocain, die para-standige Aminogruppe noch substituiert, so gelangt man zu einem noch größeren Effekt. Daneben wurde auch Salicylsäure auf ihren Einfluß auf die Atmung der Haut untersucht, da Oxyprocain in ortho-Stellung ebenfalls eine OH-Gruppe trägt und sich auch als Aminosalicylsäurederivat auffassen läßt. Salicylsäure bewirkt in einer Konzentration von etwa $10^{-2}m$ eine 20%ige Hemmung. Vergleicht man den Effekt von Oxyprocain, das sich vom Novocain nur durch eine OH-Gruppe in ortho-Stellung unterscheidet, so findet man eine etwas stärkere Hemmung durch Oxyprocain, die durch die OH-Gruppe in ortho-Stellung bedingt werden dürfte. Der Einfluß von Salicylsäure auf die Atmung der Haut ist auch deshalb von Interesse, da diese in der Behandlung vieler Hauterkrankungen eine Rolle spielt.

Als nächstes Lokalanaesthetikum wurde Hostacain, ein substituiertes Acetanilid untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4

Einfluß von Hostacain auf die Atmung
von Rattenhaut

Konzentration	Hemmung in %
$1,3 \times 10^{-3} \text{ m}$	16,8
$1,9 \times 10^{-3} \text{ m}$	26,5
$2,6 \times 10^{-3} \text{ m}$	40,8
$5,2 \times 10^{-3} \text{ m}$	74,6
$7,8 \times 10^{-3} \text{ m}$	82,1

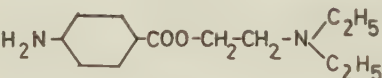
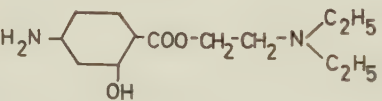
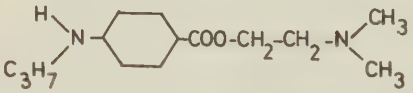
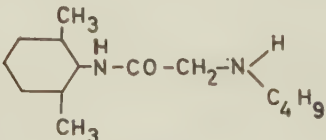
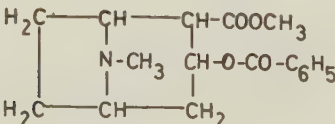
Auch Hostacain senkt die Atmung von Hautschnitten. Cocain, der iruhere Hauptvertreter der Oberflächen-anaesthetika wurde ebenfalls auf seine Wirkung auf den Stoffwechsel der Haut untersucht. Cocain, dem Inkubationsmedium zugesetzt, hemmt die Atmung des Gewebes in einer Konzentration von $2,2 \times 10^{-3} \text{ m}$ um 18 % und in einer Konzentration von $4,4 \times 10^{-3} \text{ m}$ um 27 %. Dieses Ergebnis wird durch Angaben der Literatur bestätigt, nach denen Cocain Atmung und Glykolyse von Hirnschnitten senkt (B.M. BOLLARD u. H.MC ILWAIN (47)).*

Eine andere Gruppe von Lokalanaesthetika stellen diejenigen Verbindungen dar, die auf die intakte Haut gebracht, wirksam sind. Hierzu gehören vor allem die Kalteanaesthetika. Es handelt sich dabei vorwiegend um niedere halogenierte Kohlenwasserstoffe, die auf die Haut gesprüht werden, verdampfen und dabei dem Gewebe soviel Wärme entziehen, das eine starke Unterkühlung

* In Tab. 5 werden chemische Konstitution der untersuchten Verbindungen sowie ihre Wirkung auf die Haut gegenübergestellt.

Tabelle 5

Chemische Konstitution der verschiedenen Anaesthetika und deren
Einfluß auf die Atmung der Haut.

Anaesthetikum	Formel	Konzentration	Hemmung in %
Novocain		$3,2 \times 10^{-3} \text{ m}$ $6,4 \times 10^{-3} \text{ m}$ $9,6 \times 10^{-3} \text{ m}$	15 31 42
Oxyprocain		$2,2 \times 10^{-3} \text{ m}$ $2,9 \times 10^{-3} \text{ m}$ $5,8 \times 10^{-3} \text{ m}$ $8,7 \times 10^{-3} \text{ m}$	22 27 36 48
Pantocain		$1,3 \times 10^{-3} \text{ m}$ $1,8 \times 10^{-3} \text{ m}$ $2,6 \times 10^{-3} \text{ m}$ $4,0 \times 10^{-3} \text{ m}$ $5,2 \times 10^{-3} \text{ m}$	25 65 55 75 100
Hostacain		$1,3 \times 10^{-3} \text{ m}$ $1,9 \times 10^{-3} \text{ m}$ $2,6 \times 10^{-3} \text{ m}$ $5,2 \times 10^{-3} \text{ m}$ $7,8 \times 10^{-3} \text{ m}$	17 26 41 75 82
Cocain		$2,2 \times 10^{-3} \text{ m}$ $4,4 \times 10^{-3} \text{ m}$	18 27

eintritt. Um zu prüfen, ob die kurzfristige Unterkühlung einen schädigenden Einfluß auf den Hautstoffwechsel hat, wurden Ratten mit und ohne Vereisung Hautschnitte entnommen und deren Q_0 -Wert bestimmt und verglichen*. Es bestand in keinem Falle ein Unterschied zwischen den Werten ohne und mit Unterkühlung.

Wie die Ergebnisse in Tabelle 5 zeigen, bewirken alle untersuchten injizierbaren Anaesthetika in verschiedenen Konzentrationen eine mehr oder weniger starke Atmungsnehmung. Diese Verbindungen kommen daher für die Lokalanaesthesie bei Stoffwechseluntersuchungen an der Haut nicht in Frage. Demgegenüber zeigten Kälteanaesthetika keinen Einfluß auf die Hautatmung und erwiesen sich für unsere Untersuchungen zur Anaesthesie geeignet.

* Als Kälteanaesthetikum kam Chloräthyl zur Anwendung.

2. Vitamine und Antivitamine.

Vitamine spielen in jedem Organismus als Vorstufen von Coenzymen eine bedeutende Rolle. Das Fehlen eines Vitamins führt zu Mangelerkrankungen, die darauf beruhen, daß gewisse Stoffwechselvorgänge nicht ablaufen können oder erheblich gestört sind. Sehr oft werden Vitaminmangelzustände auch von Hauterscheinungen begleitet. Diese Tatsachen veranlaßten uns, die Wirkung zugesetzter Vitamine auf den Stoffwechsel von Hautschnitten zu untersuchen. Geprüft wurden Vitamin A, Ascorbinsäure, Nikotinsäureamid, Pantothenensäure, Folsäure und Pyridoxalphosphat. Es wäre zu erwarten, daß diese Vitamine, sofern sie von der Haut direkt verwertet werden können, den Stoffwechsel von Hautschnitten steigern. Antivitamine sollten dagegen die Hautatmung hemmen. Es wurde daher außerdem der Einfluß von zwei Verbindungen auf die Atmung untersucht, die als Antagonisten bekannt sind, und zwar Aminopterin, der Antagonist der Folsäure und Isonikotinsäurehydrazid ein Antagonist des Vitamin B₆ (des Pyridoxalphosphats).

Vitamin A

Vitamin A ist ein fettlösliches Vitamin, welches für die Epidermis von großer Bedeutung ist. Fehlt Vitamin A im Organismus, so wird die Haut verändert. Die oberen Schichten der Epidermis verlieren Wasser, die Pigmentierung verstärkt sich, und es kommt zu Hyper- und Parakeratose. Die Follikelausführungsgänge verhornen und es kommt zu vermehrter Comedonenbildung. Es entsteht eine follikuläre Hyperkeratose. Die Schleimhäute werden ebenfalls durch Keratinisierung geschädigt.

Der Wirkungsmechanismus von Vitamin A innerhalb dieser Prozesse ist nicht bekannt. Es wird vermutet, das Vitamin A eventuell in Form seines Epoxydes in den Sulfhydrylstoffwechsel eingreift und die SH-Gruppen in SS-Brücken überführt (48). Vitamin A kommt bei Phrynoderma, dem echten Vitamin A-Mangel, mit großem Erfolg zur Anwendung. Bei anderen Hyperkeratosen wie Ichthyosis, Ptyriasis rubra pilaris und anderen werden Besserung erzielt. Die Wirkung ist jedoch umstritten.

Vitamin C

Vitamin C-Mangel führt zum Skorbut, ein Krankheitsbild, das durch petechiale oder flächennhafte Blutungen in Haut und Muskel sowie follikuläre haemorrhagische Papeln mit Hyperkeratosen an den Unterschenkeln, Zahnfleischveränderungen, Lockerung und Ausfall der Zähne gekennzeichnet ist. Vitamin C spielt außerdem bei der Kollagenbildung eine Rolle. Fehlt es, so wird die Wundheilung verzögert.

Nikotinsäureamid

Nikotinsäureamid, auch Antipellagra-Vitamin genannt, spielt wie sein Name schon sagt, eine entscheidende Rolle bei der Pellagra. Die Pellagra selbst stellt eine Avitaminose des gesamten B-Komplexes dar. Der Mangel an Nikotinsäureamid ist aber besonders charakteristisch und für die Hauterscheinungen scheint diese Komponente allein verantwortlich zu sein, da unter der Behandlung mit Nikotinsäureamid allein die Hauterscheinungen verschwinden. Die übrigen Krankheitssymptome benötigen dagegen den gesamten B-Komplex. Die Hautaffektionen bei der Pellagra zeigen sich vor allem an den

belichteten Stellen der Haut. Es kommt zu bräunlich-roten, scharf begrenzten Erythemen, Blasenbildung und danach zu Schuppungen.

Pantothensäure

Pantothensäure, ein Bestandteil des B-Komplexes und Baustein des Coenzyms A, das im Stoffwechselgeschehen eine zentrale Stellung einnimmt, ist für den Stoffwechsel der Haut ebenfalls von Bedeutung. Charakteristische Mangelsymptome der Haut sind beim Menschen jedoch nicht bekannt. Bei Tieren gibt es dagegen verschiedene Symptome der Haut bei Pantothensäuremangel. Bei Ratten verliert das Haarkleid seine Pigmentierung und bei Küken resultiert ein Pantothensäuremangel in Atrophie der Haut und Dermatitis. Wegen des Einflusses der Pantothensäure auf die Pigmentierung der Haare bei Ratten wurde sie auch als "anti grey hair factor" bezeichnet. Eine ähnliche Wirkung beim Menschen ist aber nicht nachweisbar. Dagegen besteht kein Zweifel an dem Einfluss, den Pantothensäure auf Epithelgewebe ausübt. Pantothensäure und Coenzym A begünstigen das Wachstum von epidermalen Geweben und Gewebekulturen. Die Wundheilung wird durch Pantothensäure wesentlich gefördert. Pantothensäure kommt oral als auch lokal zur Anwendung.

Folsäure und ihr Antagonist, das Aminopterin.

Folsäure oder Pteroylglutaminsäure wurden 1941 im Spinat gefunden und später als mit dem aus Leber isolierten *Lactobacillus casei* factor identisch erkannt. Die im Organismus wirksame Verbindung ist die N-Formyltetrahydrofolsäure auch Folininsäure, Leucovorin oder Citrovorum Faktor genannt. Sie wird in der Leber aus Folsäure gebildet. Die Bedeutung dieser Verbindung für den intermediären Stoffwechsel beruht auf der Fähigkeit,

C₁-Gruppen (Methylgruppen, Hydroxymethyl-, Formylgruppen) auf die verschiedensten Acceptoren wie Aminosäuren, Purinkörper, Kreatinin und Porphyrine zu übertragen. Normalerweise wird Folsäure in ausreichender Menge von der Darmflora synthetisiert. Folsäuremangel wird gekennzeichnet durch Störung der Erythro- und Leukopoese, der Thrombocytenbildung, gastrointestinale Symptome sowie an Symptomen der Haut: entzündliche Veränderungen der Schleimhäute, Bildungs- und Wachstumsstörungen des Haares und Hautläsionen. In der Dermatologie ist die therapeutische Anwendung der Folsäure begrenzt. BLOQUIAUX (49) wandte sie bei der Behandlung des erythematöses vesiculösen Ekzems an und schreibt der Folsäure antilexsudative Eigenschaften zu. Er beobachtete auch bei Prurigo, Urticaria und Pruritus ani et vulvae eine Besserung durch Folsäure. THIERS (50) beobachtete eine therapeutische Wirkung der Folsäure beim Lichen planus. Die Folsäurebehandlung der Psoriasis, die von verschiedenen Autoren beschrieben wird (51 - 54), ist jedoch umstritten (55).

Ein Antagonist der Folsäure im Organismus stellt das Aminopterin dar, das die Umwandlung der Folsäure in den wirksamen Citrovorum Faktor hemmt. Therapeutisch kommt Aminopterin bei Leukämien zur Anwendung. Neuerdings wird Aminopterin auch oral bzw. i.v. bei Psoriasis verabreicht und Behandlungserfolge beschrieben (56 - 60). Aminopterin soll bei der Psoriasis die überstürzt ablaufende Epidermopoese hemmen. Für den Widerspruch in der Behandlung der Psoriasis einerseits mit Folsäure und andererseits mit deren Antagonisten gibt es keine Erklärung.

Vitamin B₆ und sein Antagonist, das Isonicotinsäurehydrazid.

Vitamin B₆ ist in Form seiner Derivate Pyridoxalphosphat und Pyridoxaminphosphat vor allem am Aminosäurestoffwechsel beteiligt. Es ist als Coenzym der Transaminasen und Decarboxylasen wirksam. Außerdem ist es entscheidend am Tryptophanstoffwechsel beteiligt. Vitamin B₆-Mangel verursacht bei Ratten eine Dermatitis, beim Menschen treten vor allem epileptiforme Krämpfe auf. Es werden aber auch seborrhoische Hautveränderungen vorzugsweise im Gesicht und Erosionen an den Lippen und der Mundschleimhaut als Vitamin B₆-Mangelsymptome beschrieben. Vitamin B₆ findet in der Therapie der Akne und der seborrhoischen Dermatitis Anwendung.

Als Antagonist von Vitamin B₆ ist Isonicotinsäurehydrazid wirksam. Es ist unter den Firmenbezeichnungen Isoniacid, Rimifon und Neoteben als Tuberculostaticum im Handel. Seine Wirkung beruht darauf, daß es alle Reaktionen, an denen Pyridoxalphosphat beteiligt ist, hemmt. Umgekehrt wird auch der tuberculostatische Effekt von INH durch hohe Pyridoxingaben aufgehoben. Isonicotinsäurehydrazid reagiert wahrscheinlich mit der Carbonylfunktion des Pyridoxalphosphats und macht es so für die eigentlichen Substrate unwirksam.

Tabelle 6

Der Einfluss von Vitaminen auf die Atmung der
Rattennaut

Vitamin	Konzentration des	Anderung Q _{O₂} -Wertes	Bemerkungen
Vitamin A	1,5 x 10 ⁻⁴ m 3,0 x 10 ⁻⁴ m	- -	Vitamin A in Wasser/Tween 20 (9:1) dem Inku- bationsmedium zugesetzt.
Vitamin C	5 x 10 ⁻⁴ m 10 ⁻⁵ m 1,5 x 10 ⁻⁵ m	- - -	Vitamin C auch im Thermomano- meter.
Nikotinsäure- amid	8 x 10 ⁻⁴ m 1,6 x 10 ⁻³ m 2,4 x 10 ⁻⁵ m	- - -	
Pantothensäure	4,5 x 10 ⁻⁴ m 9 x 10 ⁻⁴ m 1,5 x 10 ⁻⁵ m	- - -	
Folsäure	2,2 x 10 ⁻⁴ m 4,4 x 10 ⁻⁴ m 6,6 x 10 ⁻⁴ m	- - -	
Pyridoxal- phosphat	4 x 10 ⁻⁴ m 8 x 10 ⁻⁴ m 1,2 x 10 ⁻⁵ m	- - -	Pyridoxalphos- phat auch im Thermomanome- ter

Ergebnisse der Untersuchungen des Einflusses von Vitaminen
und Antivitaminen auf die Hautatmung.

Alle untersuchten Vitamine hatten in vitro, wenn sie Hautschnitten zugesetzt wurden, keinen Einfluß auf die Atmung der Haut (siehe Tabelle 6). Dieses negative Ergebnis besagt jedoch nicht, daß diese Vitamine im Stoffwechsel der Epidermis keine Rolle spielen. Einerseits ist es möglich, daß die Haut die Vitamine nicht direkt verwerten kann und erst deren abgewandelte wirksame Formen vom Organismus zur Verfügung gestellt bekommt. Dies ist mit großer Wahrscheinlichkeit bei der Folsäure der Fall, deren wirksame Form, der Citrovorum Faktor, in der Leber gebildet wird. Andererseits wurden alle Untersuchungen an gesunder Rattenhaut durchgeführt, bei der keine Mangelerscheinungen vorhanden waren, so daß alle Cofaktoren in der notwendigen Konzentration vorlagen und ein weiterer Zusatz keine Änderung des Stoffwechsels mehr bewirkt. Versuche an Mangeltieren können hier erst Klärung bringen.

Von den untersuchten Antivitaminen hatte Aminopterin keinen Einfluß auf die Atmung. Möglicherweise beeinflusst Aminopterin nicht direkt den Sauerstoffverbrauch, da es spezifisch die Umwandlung der Folsäure in den Citrovorum Faktor hemmt. Ist dieser bereits in ausreichender Konzentration vorhanden oder wird er der Haut über den Kreislauf zur Verfügung gestellt, so ist bei diesen Versuchen keine Änderung der Sauerstoffaufnahme zu erwarten. Im Gegensatz dazu wurde bei der Untersuchung von Isonicotinsäurehydrazid, einem Antagonisten des Pyridoxal-phosphats ein deutlicher Hemmeffekt beobachtet. Die Er-

gebnisse sind in Tabelle 7 wiedergegeben. Diese Wirkung ist möglicherweise auf eine Blockierung des Pyridoxalphosphats innerhalb der einzelnen Enzymsysteme zurückzuführen.

Tabelle 7

Hemmung der Atmung von Rattenhaut durch Isonicotinsäurehydrazid

Konzentration	Hemmung in %
$10^{-2}m$	6,5
$3 \times 10^{-2}m$	18
$5 \times 10^{-2}m$	26
$10^{-1}m$	31

Aus den Angaben der Tabelle geht hervor, daß eine deutliche Hemmung mit INH erst in höheren Konzentrationen zu beobachten ist. Dies stimmt jedoch mit Untersuchungen an gereinigten Enzympräparaten, deren Coenzym Pyridoxalphosphat ist, überein.

3. Dermatika.

a) Teere

Eine wichtige Stoffklasse in der Therapie der Hautkrankheiten stellen die Teerpräparate dar. Teers sind komplex zusammengesetzte, durch trockene Destillation von Holz oder Steinkohle gewonnene Substanzen, die hauptsächlich Phenole und cyclische Kohlenwasserstoffe enthalten. Sie wirken vor allem antieckzematös und kommen besonders beim chronischen Ekzem, bei der Psoriasis und der Neurodermitis zur Anwendung. Den Teeren wird vor allem eine reduzierende Wirkung zugeschrieben, d.h. übertragen auf den Stoffwechsel sollten sie die oxydativen Stoffwechselvorgänge hemmen. Da bei vielen Hauterkrankungen die Atmung ernötigt ist (siehe Abschnitt I, 2), könnte der therapeutische Effekt von Teeren darin liegen, daß sie die verstärkt ablaufenden Stoffwechselprozesse hemmen und so zu einer Normalisierung beitragen. Da die Teere wegen ihrer Unlöslichkeit in Wasser in vitro nicht zu testen waren, wurde ihr Einfluß auf die Atmung der Haut in vivo untersucht. Ratten wurden enthaart und einseitig mit den verschiedenen Teerpräparaten bestrichen. Nach einer bestimmten Zeit wurde der Teer entfernt und sowohl von der behandelten wie auch von den unbehandelten Stelle Schnitte entnommen, deren Sauerstoffverbrauch im Warburgapparat untersucht wurde. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Wie auf Grund der theoretischen Überlegungen erwartet, hemmten alle Teerpräparate die Atmung von normaler Rattenhaut eindeutig.

Tabelle 8

Der Einfluß von Teeren auf die Atmung
von Rattenhaut

Präparat	Hemmung in %
Pix liquida	35,5
Nadelholzteer	24,5
	59,7
Pix lithanthracis	54,3
Steinkohlenteer	65,0
Pix fix	14,0
	39,5

b) Ichthyol

Ichthyol wird aus Schieferöl gewonnen, das seinerseits bei der Schwelung von Schiefer bei niedrigen Temperaturen entsteht. Schieferöl besteht vorwiegend aus Schwefelverbindungen und wird durch anschließende Sulfonierung und Neutralisation mit Ammoniak in das wasserlösliche Ichthyol übergeführt. Ichthyol kommt ebenfalls bei entzündlichen Hauterkrankungen zur Anwendung. Es wirkt ähnlich wie die Teerpräparate, jedoch wesentlich schwächer und ruht fast nie zu Hautreizungen. Ichthyol stellt daher den Übergang von einer indifferenten Behandlung zur Behandlung mit Teeren dar. Ichthyol, das wasserlöslich ist, wurde in vitro auf seinen Einfluss auf die Atmung von Rattenhaut untersucht. Es wurde in steigenden Konzentrationen dem Reaktionsgemisch zugesetzt und der Sauerstoffverbrauch gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 wiedergegeben. Wie die Teere, so wirkt auch Ichthyol hemmend auf die Stoffwechselvorgänge der Haut. Ein quantitativer Vergleich von Teeren und Ichthyol in ihrer Wirkung auf den Stoffwechsel ist schon wegen der verschiedenen Technik nicht möglich.

Tabelle 9

Einfluss von Ichthyol auf die Atmung von Rattenhaut
in vitro.

Konzentration		Hemmung in %
Ichthyol hell	1 mg/ml	26 %
	2 mg/ml	43 %
	4 mg/ml	51 %
Ichthyol purum	1 mg/ml	30 %
	2 mg/ml	28 %
	3 mg/ml	33 %

Ichthyol hell stellt eine niedriger siedende Fraktion des Ichthyol purum dar.

Wie die Ergebnisse zeigen, ist Ichthyol hell, das eine niedriger siedende Fraktion aus dem Ichthyol pur. darstellt, etwas wirksamer als die Gesamtfraktion. In einer Konzentration unter 1 mg/ml war jedoch in beiden Fällen kein Einfluß auf die Atmung zu beobachten.

c) Hydrocortison und Prednisolon

Hydrocortison und andere Steroide kommen heute in zunehmendem Maße bei den verschiedensten Krankheitsbildern in der Dermatologie mit Erfolg zur Anwendung. Hydrocortison wirkt einerseits auf das Bindegewebe der Haut und andererseits auf das Epithel. Die Anordnung der kollagenen Fasern der Haut wird unter Hydrocortison kompakter und ihre Form wird verändert. Das Wachstum des Epithels wird durch Hydrocortison gehemmt, die Epidermis wird dünner und das Haarwachstum hört auf. Außerdem besitzen alle Steroide einen antiinflammatorischen Effekt bei Entzündungen verschiedenster Genese. Über den Reaktionsmechanismus dieser Wirkung ist nichts bekannt. Auf Grund dieser Tatsachen ist der Anwendungsbereich der Steroide sehr breit. Die Steroide spielen eine große Rolle in der Behandlung von Ekzemen, Pemphigus vulgaris, Lupus erythematosus disseminatus, Urticaria, Dermatomyositis und bei der Nachbehandlung von Wunden zur Vermeidung von Narben. Äußerlich angewandt wirken auf der Haut nur Hydrocortison- und Prednisolonderivate. Um einen Einblick zu erhalten, wie diese Verbindungen auf den Stoffwechsel von Hautschnitten wirken, wurde das wasserlösliche Prednisolondiäthylaminoacetat,

dem Inkubationsmedium von Hautschnitten in steigenden Konzentrationen zugesetzt und die Atmung gemessen. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 10 zusammengestellt. Das Prednisolonderivat verursacht in einer Konzentration von $4 \times 10^{-4} \text{ m}$ eine Atmungshemmung von 24 %.

Tabelle 10

Der Einfluß von Prednisolondiäthylaminoacetat
auf die Atmung von Rattenhaut in vitro.

Konzentration		Hemmung in %
	10^{-4} m	0
2 x	10^{-4} m	18
4 x	10^{-4} m	24
6 x	10^{-4} m	38

III. Experimenteller Teil

1.) Gewinnung der Hautschnitte

Weibliche männliche Ratten wurden 24 Stunden vor dem Versuch auf dem Rücken rasiert und die Haut leicht mit Olivenöl eingerieben. Am nächsten Tage wurden mit der Rasierklinge oberflächliche Hautschnitte angefertigt, die vorwiegend aus Epidermis bestanden. Sowohl beim Rasieren als auch bei der Schnittentnahme erhielten die Tiere eine Äthernarkose.

Die Hautschnitte wurden sofort in mit Sauerstoff gesättigte Ringerphosphatlösung gelegt.

2.) Messung des Sauerstoffverbrauchs

Der Sauerstoffverbrauch wurde in reinem Sauerstoff und mit Ringerphosphatlösung als Inkubationsmedium gemessen. Das Testvolumen betrug 3 ml. Das Zentralgefäß enthielt 0,1 ml 10%ige KOH zur Adsorption des sich bildenden CO_2 . Die zu untersuchenden Substanzen wurden dem Inkubationsmedium in der gewünschten Konzentration zugesetzt.

Die Hautschnitte wurden, nachdem eventuell anhaftende Blutreste durch Spülen mit Ringerphosphatlösung entfernt worden waren, in die Warburggefäße überführt und zwar etwa 50 - 100 mg feuchtes Gewebe. Nach 30 Minuten Temperaturengleich wurden die Manometer geschlossen und alle 15 Minuten der Sauerstoffverbrauch abgelesen. Nach zwei Stunden war der Versuch beendet, die Schnitte wurden in destilliertem Wasser gespült und bei 110° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Aus dem Sauerstoffverbrauch pro Stunde mg Trockengewicht errechnet sich der Q_{O_2} -Wert. Um die biologischen Schwankungen möglichst auszuschalten, wurden immer mehrere Normalwerte und mehrere Versuchswerte bestimmt.

IV. Zusammenfassung

Der erste Teil der Arbeit gibt einen Überblick über die oxydativen Stoffwechselprozesse der Zelle. Besonders eingehend werden anschließend die in der Haut ablaufenden Reaktionen unter normalen und pathologischen Bedingungen besprochen. Im zweiten Teil der Arbeit wird über eigene Untersuchungen berichtet. Es wurde der Einfluß verschiedener Substanzen, die entweder äußerlich auf der Haut zur Anwendung kommen oder Substanzen, deren Einfluß bei innerer Anwendung auf die Haut bekannt ist, im Hinblick auf ihre Wirkung auf die Hautatmung im Warburgapparat untersucht.

1. Es wurde der Einfluß von Lokalanaesthetika, die bei der Gewinnung von THIERSCHSchnitten angewandt werden, auf die Hautatmung in vitro untersucht. Geprüft wurden Novocain, Oxyprocain, Pantocain, Hostacain sowie Cocain. Alle Verbindungen hemmen in vitro zugesetzt die Atmung von Rattenhautschnitten und zwar in der Reihenfolge steigender Wirksamkeit Cocain, Novocain, Oxyprocain, Hostacain und Pantocain. Auf Grund dieser Tatsache kommen diese Anaesthetika zur Gewinnung von Hautschnitten für Stoffwechseluntersuchungen nicht in Betracht. Im Gegensatz dazu hatten Kälteanaesthetika keinen Einfluß auf die Hautatmung. Hautschnitte zeigten mit und ohne Vereisung mit Chloräthyl den gleichen Sauerstoffverbrauch.
2. Als nächstes wurde der Einfluß von in vitro zugesetzten Vitaminen, von denen bekannt ist, daß sie für die Haut von Bedeutung sind, auf den Stoffwechsel

gesunder Rattenhaut untersucht. Vitamin A, Vitamin C, Nikotinsäureamid, Pantothensäure, Folsäure und Vitamin B₆ bewirkten keine Änderung des Sauerstoffverbrauchs. Außerdem wurde die Atmung in Gegenwart von Aminopterin, einem Antagonisten der Folsäure, und von Isonikotinsäurehydrazid, einem Antagonisten des Vitamin B₆, gemessen. Aminopterin zeigte keine Wirkung auf den Stoffwechsel. Dagegen hemmte Isonikotinsäurehydrazid die Atmung in höheren Konzentrationen.

3. Um eventuell einen Einblick in den Wirkungsmechanismus einiger wichtiger Dermatika zu erhalten, wurde deren Einfluß auf die Stoffwechselvorgänge der Haut untersucht. Zunächst wurden verschiedene Teerpräparate auf ihre Wirkung geprüft. Da Teere in Wasser unlöslich sind, wurden diese Versuche so durchgeführt, daß die Teere auf die Haut gestrichen wurden, eine bestimmte Zeit einwirkten und dann wieder entfernt wurden. Anschließend wurden Hautschnitte gewonnen und deren Atmung im Vergleich zu unbehandelter Haut gemessen. In allen Fällen war die Atmung nach der Teerbehandlung deutlich vermindert.

Ein in der therapeutischen Wirkung den Teeren ähnliches Präparat, das Ichthyol, wurde ebenfalls auf seinen Einfluß auf den Sauerstoffverbrauch von Hautschnitten geprüft. Es wurden zwei Fraktionen, eine niedrig und eine höher siedende, dem Inkubationsmedium zugesetzt. Beide Fraktionen bewirkten eine signifikante Atmungshemmung. Ein wasserlösliches Cortisol, das Prednisolondiäthylaminoacetat, wurde ebenfalls dem Inkubationsmedium zugesetzt. Auch Prednisolon bewirkt

eine deutliche Verminderung der Sauerstoffaufnahme. Möglicherweise beruht die therapeutische Wirkung der untersuchten Dermatika darauf, daß sie die unter pathologischen Bedingungen meist gesteigerten Stoffwechselprozesse in der Haut hemmen und so wieder normalisieren.

V. Literaturverzeichnis

- 1) GANS, O. Dtsch.med.Wschr. 1923/I:16
- 2) LOEBEL, R.O. Biochem.Z. 161, 219-239 (1925)
- 3) WOHLGEMUT, J. u. KLOPSTOCK, E. Biochem.Z. 175, 202 (1926)
- 4) CRABTREE, H.G. Biochem.J. 22, 1289-1298 (1928)
- 5) ADAMS, PH.D. J.Biol.Chem. 116, 641 (1936)
- 6) ADAMS, Ph.D. Arch.Dermat.Syphil. 36, 606 (1937)
- 7) BUHMANN, A. Biochem.Z. 287, 145 (1936)
- 8) PRESNELL, A.K. J.Biol.Chem. 121, 5 (1937)
- 9) COOK, E.S., C.W.KREKE u. L.G.NUTINI Std.Inst.Divi Thomae 1, 23 (1938)
- 10) BERENBLUM, J., E.CHAIN u.N.G.HEATHLEY Amer.J.of Cancer 38, 367 (1940)
- 11) AMERSBACH, J.C., I.G. NUTINI u. E.S.COOK Arch.Derm.Chicago 43, 949 (1941)
- 12) PUCCINELLI, V.A. Giorn.ital.Dermat. 83, 46 (1942)
- 13) HÜLLSTRUNG, H. u. P.OHLMAYER Z.physiol.Chem. 280, 118 (1944)
- 14) KIDD, J.G., R.J.WINZLER u.D.BURK Cancer Res. 4, 547 (1944)
- 15) THOMPSON, R.H.S. Biochem.J. 40, 525 (1946)
- 16) BARRON, E.S.G., J.MEYER u.Z.B.MILLER J.Invest.Dermat. 11, 97 (1948)
- 17) PAUL, H.E., PAUL, M.F. u. J.D.TAYLOR Arch.Biochem. 17, 429 (1948)
- 18) GANS, O. u. I.v.GLASENAPP Dermatologia 2, 1 (1951)
- 19) v.GLASENAPP, I.u. G.LEONHARDI Arch.Derm.Syph.Berlin 196, 319 (1953)
- 20) CRUICKSHANK, C.N.D. Exper.Cell Res. 7, 374 (1954)
- 21) GRIESEMER, R.D. u. E.GOULD J.Invest.Dermat. 22, 299 (1954)
- 22) STÜTTGEN, G. Arch.klin.exper.Derm. 201, 507 (1955)

- 23) CRUICKSHANK, D. u.
D.TROTTER Biochem.J. 62, 57 (1956)
- 24) GERSHBEIN, L.L., B.K.
KROTOSZYNSKI, M.J.
BRUNNER u.E.DOMNAS J.Invest.Dermat. 27, 75 (1956)
- 25) FUHRMAN, F.A. J.Gen.Physiol.40, 351-355
(1957)
- 26) LEIBSOHN, E., A.APPEL,
W.C.ULLRICK u.M.J.TYE J.Invest.Dermat.30, 1 (1958)
- 27) URBACH, F. u.
G.PEIRCE Science 112, 785 (1950)
- 28) PETRUNJ, N.M. Dokl.Akad.Nauk SSSR 114, 904
(1957)
- 29) KREBS, H.A. in OPPENHEIMER, C. u. L.
PINCUSSEN: Tabulae biologicae
periodicae, vol.III, 209
(Thieme Leipzig 1934)
- 30) CRUICKSHANK, C.N.D.,
M.D.TROTTER u.J.R.
COOPER Biochem.J.66, 285 (1957)
- 31) SZENT-GYORGYI, A. Acta Univ.Szeged.Sect.Med. 9
Fasc. 1 (1957)
- 32) CRUICKSHANK, D., B.
HERSHEY u.C.LEWIS J.Invest.Dermat. 30, 53 (1958)
- 33) CARRUTHERS, C. Cancer Res. 10, 255 (1950)
- 34) BRAUN-FALCO, O. u.
B.RATHJENS Dermat.Wschr. 130, 1271 (1954)
- 35) GRIESEMER, R.D. u.
E.GOULD J.Invest.Dermat. 25, 385
(1955)
- 36) HERSHEY, B. u.M.J.
MENDLE Surgical Forum 5, 745 (1954)
- 37) LEONHARDI, G., L.GREIN unveroerientliche Ergebnisse
u.J.WEITH
- 38) KOSAKA, S. Jap.J.Physiol. 2, 127 (1953)
- 39) WOHLGEMUT, J. u.
T. IKEBATA Biochem.Z. 173, 258 (1926)
- 40) PILLSBURY, D.M. J.amer.med.Assoc. 96, 426
(1931)
- 41) BERNSTEIN, J.A. u.
D.SWEET Arch.Biochem. 30, 55 (1959)

- 42) WÜST, H. Arch.klin.exper.Dermat. 203,
15 (1956)
- 43) STÜTTGEN, G. u. Arch.klin.exper.Dermat. 206,
H. WÜST 403 (1957)
- 44) HERSHEY, F.B., J.Histocnem.Cytochem. 8, 41
CH.LEWIS jr., (1960)
J.MURPHY u.TH.SCHIFF
- 45) SMIRNOVA, M.G. Biokhimiya Mosk. 24, 545 (1959)
- 46) KIMMELSTIEL-FREINKEL, R. J.Invest.Dermat. 24, 37 (1960)
- 47) BOLLARD, B.M. u. Biochem.Pharmacol. 2, 81 (1959)
H.MC.ILWAIN
- 48) KIMMIG, J. Arch.klin.exper.Dermat. 206,
408 (1957)
- 49) BLOQUIAUX, S. zit.bei KIMMIG, Arch.klin.
exper.Dermat. 206, 408 (1957)
- 50) THIERS zit.bei KIMMIG, Arch.klin.
exper.Dermat. 206, 408 (1957)
- 51) BOMMER, S. zit.bei PFISTER
Hautarzt 11, 517 (1955)
- 52) STEINHOFF, H. Z.Haut- u.Geschlechtskrkh.
8, 229 (1955)
- 53) LANDES, E. Therapie der Hautkrankheiten
2, 67 (1956)
- 54) REICHERT, H. Arztl.Praxis 11, 566 (1959)
- 55) BOMMER, S., L.NARDELLI, Therapeutische Umirage
H.TH.SCHREUSS u.H.W. Derm.Wschr. 129, 377 (1959)
SPIER u.H.ROCKL
- 56) REES, R.B., J.H.BENNETT Arch.Dermat. 72, 133 (1955)
u.W.L.BOSTICK
- 57) EDMUNDSON, W.F. u. Arch.Dermat. 78, 200 (1958)
W.B.GUY
- 58) REES, R.B. u. J.Invest.Dermat. 32, 61 (1959)
J.H. BENNETT
- 59) CACCIALANZA, P. Dermatologia (Napoli) 10, 1
u.M.BINAZZI (1959)
- 60) STRAKOSCH, E.A. Dermatologica 126, 259 (1963)
- 61) Leonhardi G. u. Akt. Probl. Derm. vol 1, pp.
Steigleder, G.K. 47-106 (Karger, Basel/New York
1959)

Lebenslauf.

Am 30.4.1932 wurde ich als Sohn des Grundbesitzers Nassir Goudarzi und dessen Ehefrau Ezzatdollah, geb. Moazami in Broudjerd/Iran geboren.

Von Herbst 1940 bis Herbst 1946 besuchte ich die Volksschule (Etezad) in Broudjerd. Anschließend ging ich von 1947 - 1953 in die Real-Oberschule (Pahlawi), Broudjerd, in der ich auch mein Abitur ablegte.

Im Jahre 1954 kam ich nach Deutschland, um Medizin zu studieren. Im Sommer-Semester 1954 begann ich mit meinem Medizinstudium in der Universität zu Frankfurt (Main). Hier legte ich 1956 mein Physikum- und im September 1960 mein Staatsexamen ab.

Nach Beendigung meiner Medizinal-Assistentenzeit im September 1962 erhielt ich meine Approbation vom Hessischen Minister für Arbeit, Volkswohlfahrt und Gesundheitswesen in Wiesbaden.

Seit dieser Zeit arbeite ich als Assistenzarzt auf der Chirurgischen Abteilung im St.Markus-Krankenhaus, Frankfurt/Main.

Frankfurt/Main, den 20. 1. 1964

! 11 *Ezzatdollah*
Yadollah Moazami Goudarzi

Während meines Studiums hörte ich in der Universität
zu Frankfurt am Main:

Prof.Dr.med.Starck	Anatomie
Prof.Dr.med.Czerny	Physik
Prof.Dr.med.Wieland	Organische Chemie
Prof.Dr.med.Monfert	Allgemeine Botanik
Prof.Dr.med.Giersberg	Allgemeine Zoologie
Prof.Dr.med.Royen	Experimentalchemie
Prof.Dr.med.Weizler	Physiologie
Prof.Dr.med.Felix	Physiologische Chemie
Prof.Dr.med.Lauche	Pathologische Anatomie
Prof.Dr.med.Holtz	Pharmakologie, Toxikologie
Prof.Dr.med.Geißendörfer	Chirurgie
Prof.Dr.med.Herzberg	Hygiene, Bakteriologie
Prof.Dr.med.Betke	Arbeit und Sozialhygiene
Prof.Dr.med.Artelt	Geschichte der Medizin
Prof.Dr.med.Hoff	Innere Medizin
Prof.Dr.med.Zutt	Neurologie, Psychiatrie
Prof.Dr.med.Thiel	Augenheilkunde
Prof.Dr.med.de Rudder	Kinderheilkunde
Prof.Dr.med.Naujoks	Gynäkologie, Geburtshilfe
Prof.Dr.med.Mittermaier	Hals, Nasen, Ohren
Prof.Dr.med.Gans	Dermatologie, Venerologie
Prof.Dr.med.Gänsslen	Medizinische Poliklinik
Prof.Dr.med.Güntz	Orthopädie
Prof.Dr.med.Amelung	Naturheilkunde
Prof.Dr.med.v.Reckow	Zahn, Mund, Kieferkrankh.
Prof.Dr.med.Wiethold.	Gerichtliche Medizin

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt / Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Einfluss verschiedener Pharmaka auf die Atmung
.....
von Rattenhaut.
.....
.....

im

Institut - Klinik - Krankenhaus Universitäts-Hautklinik
unter Leitung von Prof. Dr. med. Leonhardi

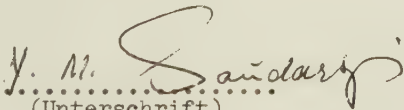
mit Unterstützung durch Frau Dr. Löhner
.....

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde (oder wird) in folgenden Publikationsorgan
veröffentlicht.

..... Ffm., den 20. 1. 1964

..... 
(Unterschrift)

Zum Schluss möchte ich Herrn Prof. Dr. med. G. Leonhardi für die Überlassung der Doktor-Arbeit, so wie für die ständige Unterstützung, die er mir bei der Anfertigung meiner Arbeit gewidmet hat, meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Gleichzeitig bedanke ich mich auch bei der Frau Dr. Löhner, für ihre freundliche Hilfe und Unterstützung.

